

Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara

OSTETRICA e GINECOLOGIA
2023

Congresso Nazionale A.GI.Co



A.GI.Co.
Associazione Nazionale Ginecologi e Ostetrici



5-6 Maggio 2023

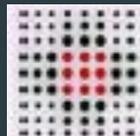
Hotel Astra
Viale Cavour, 55 - Ferrara

ANEMIA FERROPRIVA E RISCHI MATERNO FETALI

Centro Salute Donna
AUSL FERRARA

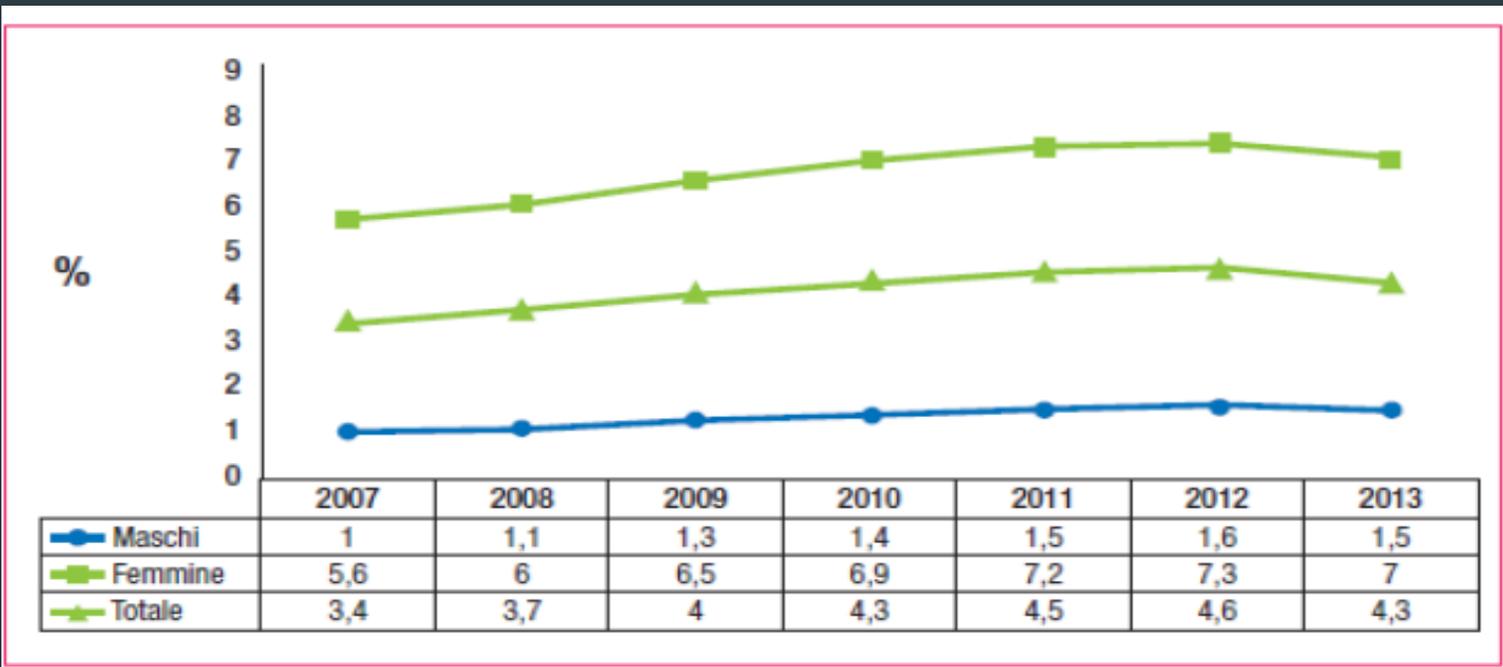
Ferrara 5 maggio 2023

DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

ANEMIA SIDEROPENICA: PATOLOGIA DI GENERE?



Prevalenza (%) su base annua di pazienti che presentano in cartella clinica un problema attivo codificato di anemia sideropenica (ICD IX 280) con esclusione dei casi in cui l'ultimo emocromo registrato presentava livelli di emoglobina normali.

In tutti gli anni considerati le **donne** presentano una prevalenza **5 volte** superiore a quella degli **uomini**

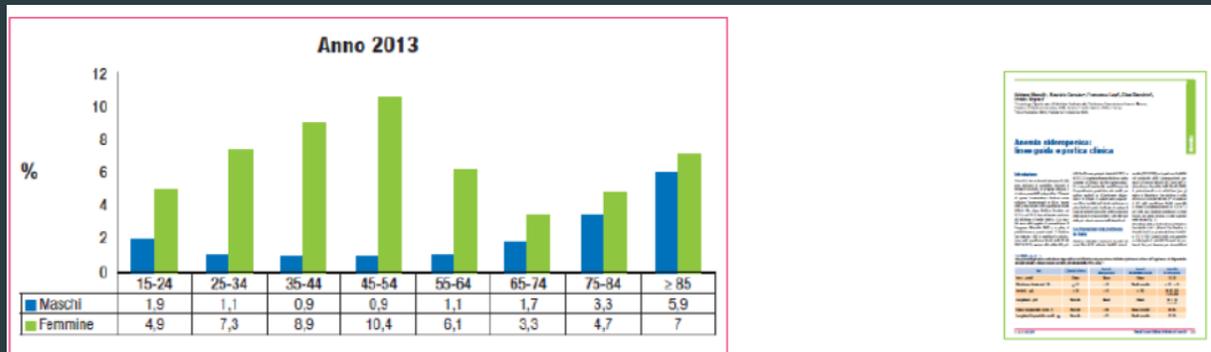
Anemia sideropenica: linee guida o pratica clinica

Introduzione

Questo lavoro è stato elaborato nel 2011 in collaborazione con il Gruppo di Lavoro Nazionale per la Diagnosi, la Cura e il Follow-up dell'Anemia Sideropenica (GLOSAS) e ha l'obiettivo di fornire linee guida per la pratica clinica. Le linee guida sono basate sulle evidenze scientifiche disponibili e sul consenso dei esperti. Le linee guida sono organizzate in tre livelli: livello 1 (evidenze forti), livello 2 (evidenze moderate) e livello 3 (evidenze deboli). Le linee guida sono applicabili a tutti i pazienti con anemia sideropenica sintomatica. Le linee guida sono basate sulle evidenze scientifiche disponibili e sul consenso dei esperti. Le linee guida sono organizzate in tre livelli: livello 1 (evidenze forti), livello 2 (evidenze moderate) e livello 3 (evidenze deboli). Le linee guida sono applicabili a tutti i pazienti con anemia sideropenica sintomatica.

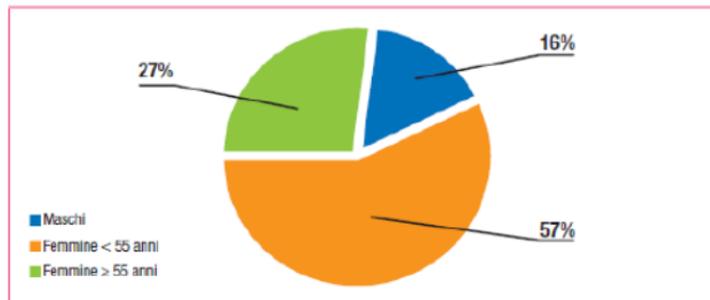
Autore	Contributo
...	...

ANEMIA SIDEROPENICA: PATOLOGIA DI GENERE?



Distribuzione della prevalenza dell'anemia sideropenica codificata (ICD IX 280) per sesso e per decate di età relativa all'anno 2013.

Le donne costituiscono oltre l'80% della popolazione anemica osservata: possiamo parlare di **patologia di genere**.



Composizione della popolazione con anemia sideropenica (48.152 pazienti) relativa all'anno 2013.

- ▶ Le donne in età fertile sono il gruppo a maggior rischio di anemia sia per la presenza di mestruazioni sia per lo stato di gravidanza
- ▶ Perdite di ferro sono doppie rispetto alla restante popolazione e le richieste possono essere dell'ordine di 3 mg/die
- ▶ Introito giornaliero spesso inadeguato per mantenere un bilancio marziale positivo
- ▶ La perdita media con il flusso mestruale è stimata a 30 ml per ciclo, ma nel 10% dei casi è >80ml (menorragia)
- ▶ A causa delle mestruazioni la donna perde circa 30-40mg di ferro in più al mese.

L'anemia in gravidanza poi è un evento frequente che causa problemi sia alla madre che al feto

Prevalence of anaemia in pregnant women (aged 15-49) (%)

FILTERS

Year

Latest



Disclaimer

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



World Health Organization

© WHO 2023. All rights reserved.

- ▶ Nei paesi in via di sviluppo l'incidenza di anemia sideropenica prepartum e' la regola: si arriva circa al 56% di incidenza
- ▶ Nei paesi cosiddetti sviluppati, l'incidenza di anemia sideropenica prepartum va da circa il 25% delle donne che non assumono ferro, al 5% circa delle donne che assumono 40 mg die di supplemento di ferro.

GLOBAL HEALTH PROBLEM

WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization 2016
Doretto, Cappelletti. RIMel/IJLaM 2010;6

Anemia. L'obiettivo OMS per il 2025

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità l'anemia è una condizione nella quale il numero dei globuli rossi o la loro capacità di trasportare ossigeno è insufficiente a soddisfare le esigenze fisiologiche, che variano in funzione di età, sesso, altitudine, fumo e stato di gravidanza.

La carenza di ferro è la causa più comune di anemia a livello globale, anche se altre condizioni, come la carenza di folati, vitamina B12 e

vitamina A, l'infiammazione cronica, le infezioni parassitarie e le malattie ereditarie, possono determinare l'anemia. Nella sua forma grave, è associata a stanchezza, debolezza, vertigini, sonnolenza ed insufficienza cardiaca. Le gravide e bambini sono particolarmente vulnerabili.

L'OMS vuole raggiungere entro il 2025 l'obiettivo di ridurre del 50% il numero delle donne con anemia che si trovano in età riproduttiva.

FOCUS / ANEMIA

GYNECO AOGOI NUMERO 2 - 2018

di ASSUNTA CASORELLI*, NANDO SCARPELLI°, MAURIZIO SILVESTRI°°

* S.C. Ostetricia e Ginecologia Presidio Ospedaliero di Spoleto

° SSD Oncoematologia Area Nord USL 2 Umbria Presidio Ospedaliero di Spoleto

°° S.C. Ostetricia e Ginecologia Presidio Ospedaliero di Spoleto, Direttivo Nazionale AOGOI

ANEMIA: DEFINIZIONI

ANEMIA

- ▶ Con questo termine si definisce la diminuzione della quantità totale della emoglobina rispetto ai normali livelli fisiologici.
- ▶ Quantitativamente anemia è la riduzione del 20% rispetto ai valori di riferimento, ossia meno di 120g/l nella donna o 130g/l nell'uomo.
- ▶ Si preferisce riferirsi alla Hb piuttosto che al numero di GR in quanto esistono anemie microcitiche (deficit di Fe o talassemie) in cui i GR sono normali come numero.

ANEMIA SIDEROPENICA

- ▶ L'anemia da carenza di ferro (sideropenica) si manifesta quando la quantità di ferro nell'organismo risulta insufficiente per una adeguata sintesi di emoglobina
- ▶ Il ferro è introdotto nell'organismo con la dieta, farmaci o trasfusioni...
- ▶ Non esiste una via di escrezione, (*ricircolo del ferro*) ma la possibilità di eliminarlo mediante sanguinamento e perdita di cellule epiteliali di cute e intestino.

MODIFICAZIONI DEL VOLUME PLASMATICO IN GRAVIDANZA

In gravidanza:

- La gittata cardiaca aumenta dal 30 al 50% a partire dalla 6° settimana
- Il volume totale di sangue aumenta proporzionalmente alla gittata cardiaca, ma l'aumento del volume plasmatico è maggiore rispetto alla massa dei globuli rossi

- ✓ Volume plasmatico aumenta del 48% pari a 1250 ml
- ✓ Massa eritrocitaria aumenta del 18% pari a 250 ml
- ✓ Ematocrito dal 40% si riduce al 33%
- ✓ L'emoglobina si riduce per diluizione (da 13.3 a circa 12.1 g/dl)

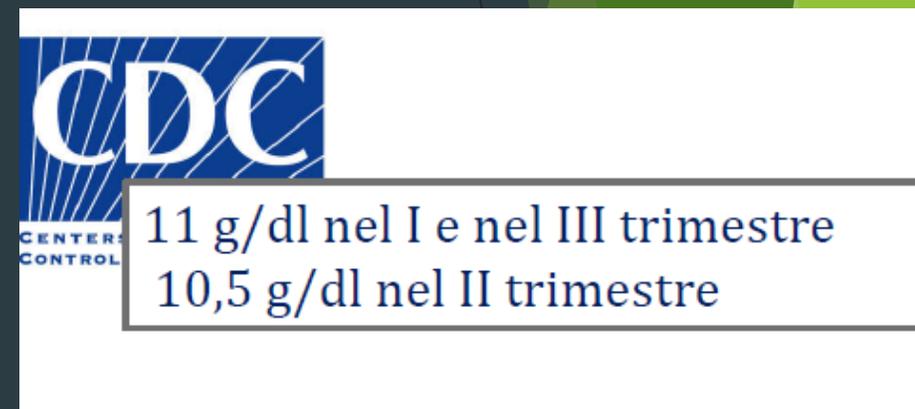


**Riduzione della viscosità ematica
che migliora
la perfusione placentare
favorendo
gli scambi materno fetali
di gas e sostanze nutritive**



ANEMIA IN GRAVIDANZA: DEFINIZIONI

- ▶ Diminuzione della quantità di emoglobina <11 g/dL nel I e III trimestre e <10,5 nel II trimestre (ACOG E RCOG)
- ▶ Diminuzione della massa eritrocitaria totale
- ▶ Riduzione del numero dei globuli rossi
- ▶ **SIDEROPENICA**
- ▶ Riduzione della sideremia
- ▶ Riduzione della ferritina
- ▶ Aumento della transferrina



World Health Organization Population age	Non-Anaemia	Anaemia (Haemoglobin concentration, g/L)		
		Mild*	Moderate	Severe
Pregnant women	≥110	100–109	70–99	<70

ANEMIA SIDEROPENICA

LA CARENZA DI FERRO

La sideropenia rappresenta la carenza alimentare più diffusa al mondo, presente sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli industrializzati. Interessa il 25% della popolazione del pianeta, circa 2 miliardi di persone ne sono affette (Oms). È un problema di genere: in età fertile le donne sono circa 10 volte più soggette a svilupparla, mentre attorno ai 55 anni si raggiunge la parità fra i sessi. **La necessità di ferro durante la gravidanza, che diminuisce nel I trimestre per l'amenorrea gravidica e la scarsa richiesta da parte del prodotto del concepimento del minerale, aumenta nel II e III trimestre con un massimo dopo 30 settimane.**

I principali motivi per cui si può instaurare una carenza di ferro sono:

- Emodiluzione fisiologica: nel corso della gravidanza, per far fronte alle aumentate esigenze metaboliche della gravida e del feto, il volume del plasma materno cresce progressivamente fino al 40-60% mentre la massa eritrocitaria aumenta fino al 20%. L'emodiluzione si verifica maggiormente fra 6 e 24 settimane di gravidanza ed è proporzionale al peso fetale.
- Aumentata richiesta metabolica: alle esigenze metaboliche della gravida si sommano le richieste fetali.
- Aumentato fabbisogno di sostanze non sempre coperto dalla dieta.
- Gravidanza gemellare e plurima.
- Gravidanza a distanza di meno di 2 anni dalla precedente.
- Placenta previa.
- Tiroidite.
- Ipotiroidismo.

■ Depauperamento:

Al depauperamento delle riserve materne in gravidanza contribuiscono: 350-400 mg di Fe che passano nei depositi fetali, 150 mg che si accumulano nella placenta, 175 mg che vanno perduti con la normale emorragia da parto. Queste richieste tendono ad aumentare gradualmente da 0.8 mg al giorno durante il primo trimestre a 7.5 mg al giorno nel terzo trimestre.

Tavolo Tecnico dell'Agendas sulle Linee d'indirizzo clinico organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza (luglio 2017)

Le 6 raccomandazioni 'nazionali' per prevenire l'anemia in gravidanza

Ecco quanto prevedono le linee guida del Snlg-Iss "Emorragia del post partum: come prevenirla, come curarla" in accordo con le Linee guida "Gravidanza fisiologica" del Snlg-Iss e le Linee d'indirizzo clinico organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza del Tavolo tecnico Agendas

1 Si raccomanda di offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane.
Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

2 Si raccomanda di indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza (<11g/dl nel primo trimestre, e <10,5 g/dl oltre 28 settimane +0 giorni); in caso di anemia sideropenica la supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta.
Raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel.

L'allegato 10 B del Supplemento ordinario n. 15 (pubblicato nella G.U. del 18-3-2017), che indica le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo, include: l'emocromo all'inizio della gravidanza (possibilmente nel primo trimestre entro 13 settimane +6 gg e comunque al primo controllo) e nel terzo trimestre: (da 28 settimane +0 gg. a 32 settimane + 6 gg) e da 33 settimane + 0 gg a 37 settimane + 6 gg.

3 Si raccomanda di offrire a tutte le donne informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro.

Raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel.

La prima regola per prevenire l'anemia è una corretta alimentazione, rappresentata da una dieta che preveda l'apporto di tutti gli alimenti e in particolare di quelli più ricchi di ferro nella forma più biodisponibile. Nel nostro organismo sono presenti complessivamente 4-5 grammi di ferro, minerale indispensabile con un fabbisogno quotidiano molto piccolo, nell'ordine dei microgrammi. Lo introduciamo attraverso il cibo. Di

solito la quantità di ferro presente nella nostra dieta è appena sufficiente a compensare le perdite fisiologiche quotidiane che sono nell'ordine di 0.8 mg per l'uomo e 1.4 mg per la donna in età fertile.

Negli alimenti è presente in due forme con differente biodisponibilità: ferro eme e non eme. Il ferro eme, legato principalmente ad emoglobina e mioglobina, è contenuto soprattutto nella carne e nel pesce; ha una biodisponibilità del 25% che non dipende dalla composizione della dieta. Il ferro non eme è contenuto negli alimenti vegetali. Ha una biodisponibilità del 2-13% che dipende dalla composizione della dieta (calcio, fibre, fitati e polifenoli ne limitano l'assorbimento, mentre acido ascorbico, carne e pesce ne potenziano l'assorbimento). Nella nostra dieta il ferro deriva soprattutto da alimenti vegetali (verdura e ortaggi 40%, cereali e derivati 30%, carne e pesce 30%) quindi è assunto in gran parte nella forma non eme. L'assorbimento del minerale avviene a livello della mucosa del duodeno e della prima parte del digiuno, dove gli enterociti svolgono anche una funzione regolatrice (trasporto attivo). L'individuo sano assorbe solo il 10-20% del ferro contenuto nella dieta, mentre in condizioni di sideropenia l'assorbimento del minerale può

raggiungere anche l'80% di quello contenuto negli alimenti ingeriti. Questo fenomeno è definito "intelligenza della mucosa nell'assorbimento del ferro" ed è regolato soprattutto da una proteina sintetizzata dal fegato: l'epcidina. Una volta assorbito il ferro viene captato dalla transferrina, proteina plasmatica con il compito di legare il ferro e trasportarlo agli organi bersaglio, soprattutto al midollo osseo. Il minerale in eccesso viene depositato nelle cellule sotto due forme: principalmente ferritina, ed in misura molto minore, emosiderina.

4 **Si raccomanda di assicurare il counselling e i test** in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

5 **Si raccomanda di offrire informazioni e screening delle emoglobinopatie** (anemia falciforme e talassemia) alla prima visita (idealmente entro 10 settimane) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa.

6 **Si raccomanda di offrire tempestivamente anche al partner counselling e screening** se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia.

Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

L'allegato 10 A del Supplemento ordinario n. 15 (pubblicato nella G.U. del 18-3-2017) che indica le prestazioni specialistiche per la donna escluse dalla partecipazione al costo in funzione preconcezionale include: Emocromo ed emoglobine: dosaggio frazioni (HBA₂, HbF, Hb Anomale) Prestazioni specialistiche per l'uomo. In caso di donna (partner) eterozigote per emoglobinopatie Emocromo: - Emoglobine: Dosaggio frazioni (hba₂, hbf, Hb Anomale).

L'allegato 10 B del Supplemento ordinario n. 15 (pubblicato nella G.U. del 18-3-2017), che indica le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo, include: all'inizio della gravidanza, possibilmente nel primo trimestre (entro 13 settimane+6 gg.), e comunque al primo controllo: Emoglobine. Dosaggio frazioni (HBA₂, HbF, Hb Anomale) qualora non eseguito in funzione preconcezionale.



Gravidanza fisiologica

A G G I O R N A M E N T O 2 0 1 1

Interpretazione delle prove

La somministrazione routinaria in gravidanza, quotidiana o intermittente, di ferro o di ferro e folato è associata a una riduzione della prevalenza di anemia materna a termine. Le prove disponibili non dimostrano, per le donne senza anemia, altri sostanziali benefici della somministrazione di ferro o di ferro e folato sulla salute materna, la salute del feto o l'esito della gravidanza. I dati disponibili indicano inoltre che la supplementazione quotidiana non offre vantaggi rispetto alla somministrazione settimanale e che le dosi e le formulazioni in grado di ridurre gli effetti collaterali dovrebbero essere incoraggiate.

Raccomandazione

- ▶ La supplementazione con ferro non deve essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza, dal momento che non porta benefici di salute per la madre e il feto e può avere effetti collaterali indesiderati.

I valori di emoglobina che definiscono l'anemia in gravidanza sono ancora controversi e variano in funzione dell'epoca gestazionale. Nel Regno Unito viene considerato normale per le donne in gravidanza un valore maggiore o uguale a 11 g/dL nel primo trimestre e a 10,5 g/dL tra 28 e 30 settimane. Esiste un rischio aumentato di esiti neonatali sfavorevoli associati a valori di emoglobina molto bassi (<8,5 g/dL)¹.

Descrizione delle prove

L'uso del solo valore dell'emoglobina è poco indicativo per stabilire la patogenesi dell'anemia (deficienza di ferro, talassemia, anemia falciforme). In caso di sospetta anemia o di mancata risposta a una supplementazione di ferro di almeno 30 giorni, il dosaggio della ferritina è il test più sensibile e specifico per valutare l'entità delle riserve di ferro e stabilirne la natura sideropenica (con un valore soglia di 30 mg/L, la sensibilità è del 90%)¹.

Raccomandazioni

- ▶ I professionisti devono offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente, al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane per disporre di un tempo adeguato per il trattamento, se necessario, e a 33-37 settimane.
 - ▶ Devono essere indagati i casi di livelli di emoglobina inferiori al normale per l'epoca di gravidanza (<11 g/100 mL nel primo trimestre e <10,5 g/100 mL da 28 settimane); in questi casi, se indicata, deve essere prescritta la terapia opportuna, fornendo alle donne informazioni sui possibili effetti collaterali.
- Queste raccomandazioni attribuiscono valore al riconoscimento e al trattamento dell'anemia in gravidanza rispetto alla supplementazione profilattica di ferro.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di offrire alle donne in gravidanza lo *screening* dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza (<11g/dl nel primo trimestre, e <10,5 g/dl oltre la 28esima settimana +0 giorni); in caso di anemia sideropenica la supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di assicurare il *counselling* e i *test* in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire informazioni e *screening* delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) alla prima visita (idealmente entro 10 settimane) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire tempestivamente anche al *partner counselling* e *screening* se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire a tutte le donne informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

- ▶ La discrepanza fra assorbimento di ferro , depositi e richieste della gestante determinano anemia sideropenica, che oltre alla presenza di diminuzione di emoglobins ed ematocrito è caratterizzata anche da diminuzione della ferritina espressione dei depositi di ferro nell'organismo

non-pregnant women, a ferritin concentration of 1 $\mu\text{g/L}$ corresponds to 7–8 mg of mobilisable iron [13]. In general, ferritin levels of $<30 \mu\text{g/L}$ indicate a low iron status, i.e. small or no iron reserves as verified by the absence of bone marrow haemosiderin [14, 15]. Ferritin levels of $<15 \mu\text{g/L}$ is consistent with iron depletion and ferritin levels of $<12 \mu\text{g/L}$ are associated with IDA [15, 16]. In women with

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

Open Access

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

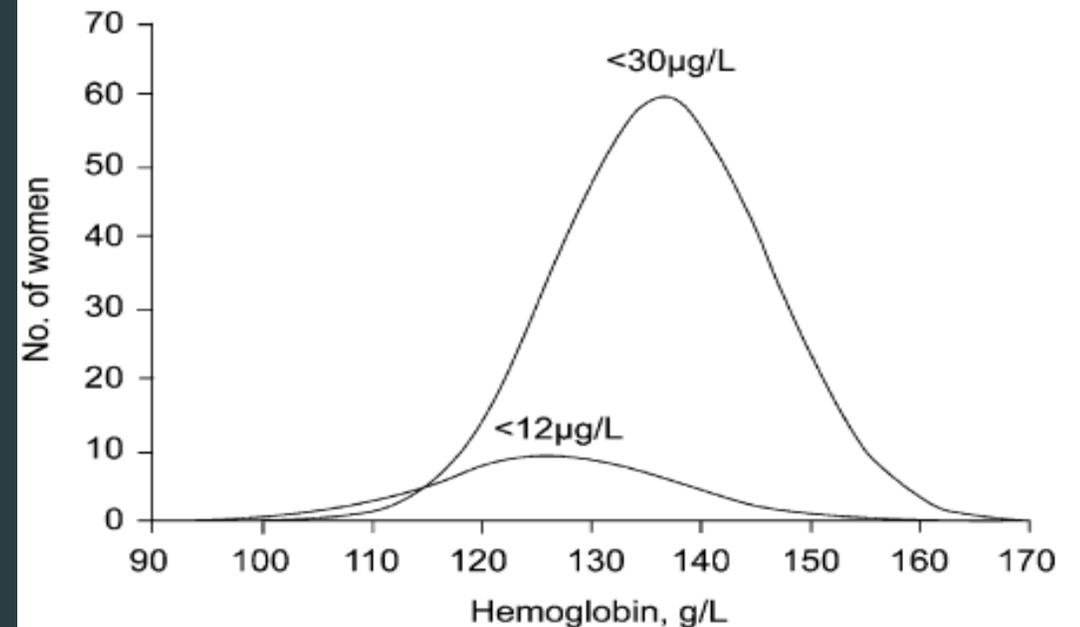


Fig. 1 Distribution of blood haemoglobin concentrations in non-pregnant women with replete iron stores (serum ferritin $>30 \mu\text{g/L}$) and absent iron stores (serum ferritin $<12 \mu\text{g/L}$) [23]

ALTRI MARCATORI DI ANEMIA SIDEROPENICA

▶ TRANSFERRINEMIA

- ▶ Misura la quantità di proteina (transferrina) capace di legare il ferro (total iron binding capacity TIBC)
- ▶ MOLTO ALTA (in caso di anemia sideropenica)
- ▶ ALTA (>300) in caso di carenza marziale
- ▶ Bassa in caso di anemie secondarie
- ▶ Molto bassa (>200) in caso di emocromatosi e emosiderosi
- ▶ POCO SENSIBILE: si riduce ad es. negli stati infiammatori, epatopatie.

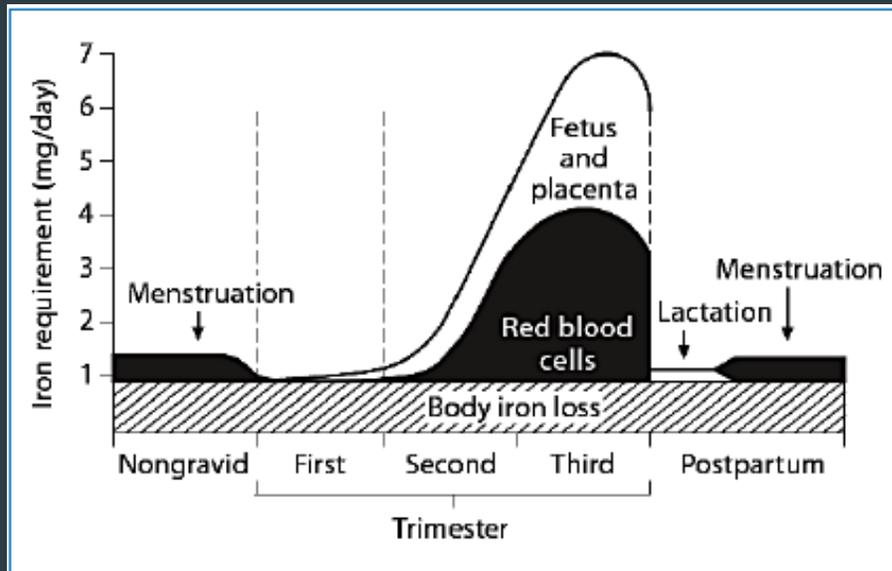
▶ Saturazione della transferrina

- ▶ Sideremia/transferrinemia x100 (es $120/300 \times 100 = 40\%$)
- ▶ Marcatore di deficit funzionale di ferro
- ▶ Molto bassa (<10%) in caso di anemia sideropenica
- ▶ Bassa (>25%) in caso di carenza marziale
- ▶ Alta (>50%) in caso di anemie secondarie
- ▶ Molto alta (>75%) in caso di emocromatosi ed emosiderosi
- ▶ **RECETTORE SOLUBILE DELLA TRANSFERRINA**
- ▶ Frammento circolante del recettore della transferrina TrR (sTrR)
- ▶ Riflette la disponibilità di ferro a livello tissutale
- ▶ Non è influenzato dall'infiammazione, epatopatie, GRAVIDANZA, età, sesso

FABBISOGNO DI FERRO NELLA DONNA

- ▶ Dai 10 anni fino al menarca 12mg die
- ▶ Dal menarca alla menopausa 18 mg/die
- ▶ Dalla menopausa in poi 10mg/die

- ▶ Durante la **GRAVIDANZA** 25-30 mg/die circa 1 gr durante l'intera gravidanza



ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

▶ SINTOMI

- Debolezza
- Affaticamento
- Cute e mucose pallide
- Tachicardia (*in seguito anche a leggeri sforzi*)
- Tachipnea
- Irritabilità
- Vertigini
- Cefalea

▶ MECCANISMI DI COMPENSO

- 1. aumento della gittata cardiaca
- 2. deviazione del flusso ematico da cute e intestino verso gli organi vitali.
- 3. spostamento a destra della curva di dissociazione dell'emoglobina.
- *Pazienti giovani possono rimanere a lungo asintomatici in caso di stato anemico che si instauri lentamente*

EFFETTI DELL'ANEMIA MATERNA SUL FETO

Doretto, Cappelletti. RIMel/IJLaM 2010;6 ; Munoz *et al.* Transfusion Medicine 18 giugno 2017
Maureen M. Achebe and Anat Gafter-Gvili. *How I Treat Blood*, 23 /02/2017.Vol. 129, n 8
Frusca, Migliavacca. "Carenza ed eccesso di Ferro: nuovi approcci terapeutici. L'esperienza in Ostetricia." Parma 18/11/2016



Livelli di Hb <9g/dL aumentano di rischio di:

- Aborto spontaneo
- Peso e grandezza ridotta alla nascita
- Parto prematuro se l'anemia è presente ad inizio gestazione

Livelli di Hb <6g/dL sono associati :

- Insufficienza placentare cronica

Valori di HCT <29% sono associati

- Malformazioni fetali
- Ritardo nella crescita
- Morte del feto
- Rottura della Membrana Fetale

NEL BAMBINO

- Ritardo nella crescita
- Ritardo nell'apprendimento e nella memoria
- Problemi di *auditory recognition*

LI EFFETTI SUL FETO

Original Research

The impact of response to iron therapy on maternal and neonatal outcomes among pregnant women with anemia



Sarah E. Detlefs, MD; Michael D. Jochum, PhD; Bahram Salmanian, MD; Jennifer R. McKinney, MD, MPH; Kjersti M. Aagaard, MD, PhD

Cite this article as: Detlefs SE, Jochum MD, Salmanian B, et al. The impact of response to iron therapy on maternal and neonatal outcomes among pregnant women with anemia. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4:100569.

BACKGROUND: Anemia during pregnancy is associated with increased risks of preterm birth, preeclampsia, cesarean delivery, and maternal morbidity. The most prevalent modifiable cause of pregnancy-associated anemia is iron deficiency. However, it is still unclear whether iron therapy can reduce the risks of adverse outcomes in women with anemia.

OBJECTIVE: This study aimed to determine whether response to iron therapy among women with anemia is associated with a change in odds of adverse maternal and neonatal outcomes.

CONCLUSION: Successful treatment of anemia with oral iron therapy was associated with a reduction in the odds of preterm birth and preeclampsia. Women with refractory anemia had similar outcomes to those who were untreated, emphasizing the importance of monitoring response to iron therapy during pregnancy.

- ▶ Studies have shown that beyond physiological dilutional anemia of pregnancy, iron deficiency is the most common cause of anemia in pregnancy and is associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes, such as preterm delivery, preeclampsia (PE), cesarean delivery, and perinatal death.
- ▶ [Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;134:1234-44. Beckert RH, Baer RJ, Anderson JG, Jelliffe-Pawloski LL, Rogers EE. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol* 2019;39:911-9. 6. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:182-6. 7. Lin L, Wei Y, Zhu W, et al. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:111. 8. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:59-63.]
- ▶ In addition, women with anemia have an increased risk of perinatal blood transfusions, intensive care unit (ICU) admissions, and postpartum depression.

Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review)

Revez L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A

Authors' conclusions

Despite the high incidence and burden of disease associated with this condition, there is a paucity of good quality trials assessing clinical maternal and neonatal effects of iron administration in women with anaemia. Daily oral iron treatment improves haematological indices but causes frequent gastrointestinal adverse effects. Parenteral (intramuscular and intravenous) iron enhances haematological response, compared with oral iron, but there are concerns about possible important adverse effects (for intravenous treatment venous thrombosis and allergic reactions and for intramuscular treatment important pain, discolouration and allergic reactions). Large, good quality trials, assessing clinical outcomes (including adverse effects) as well as the effects of treatment by severity of anaemia are required.

Treatments for anaemia in pregnancy thought to be due to iron deficiency

When the blood has insufficient red cells, or the red cells carry insufficient haemoglobin to deliver adequate oxygen to the tissues, this is called anaemia. There is normally a reduction in the haemoglobin concentrations in the mother's blood during pregnancy, and this allows a better blood flow around the womb (uterus) and to the baby. This is sometime called physiological anaemia and needs no treatment. True anaemia, however, can be mild, moderate or severe and can cause weakness, tiredness and dizziness. Severe anaemia makes women at risk of cardiac failure and is very common in low-income countries. Anaemia has many causes including a shortage of iron, folic acid or vitamin B₁₂. These are all required for making red cells and are available in a good diet. Iron shortage, however, is the most common cause of anaemia during pregnancy. Iron treatment can be given by mouth (oral), by injection into the muscle (intramuscular) or injection into the vein (intravenous). Blood transfusion or giving something which stimulates the body to produce more red cells (erythropoietin) are also possible treatments.

In this review, we identified 23 trials involving 3198 pregnant women. Many of the trials were in low-income countries and many treatment variations were studied. Oral iron reduced the incidence of anaemia but is known to sometimes cause constipation and nausea. Although the intramuscular and intravenous routes produced better levels of red cells and iron stores than the oral route, no clinical outcomes (such as pre-eclampsia, preterm births, postpartum haemorrhage) were assessed and there were insufficient data on adverse effects. Intravenous treatment can cause venous thrombosis (blockages in the veins) and intramuscular treatment causes important pain and discolouration at the injection site. It was unclear if women and babies were healthier when women were given iron for mild or moderate anaemia during pregnancy. There were no studies on using blood transfusions.

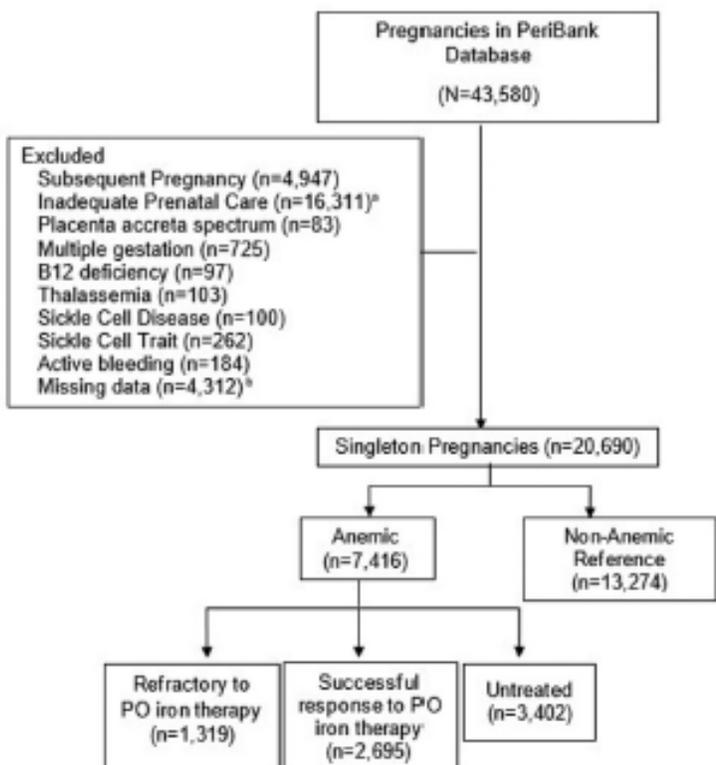
Overall, there was insufficient evidence to say when or how anaemia in pregnancy needs to or should be treated.

The impact of response to iron therapy on maternal and neonatal outcomes among pregnant women with anemia

[Check for updates](#)

Sarah E. Detlefs, MD; Michael D. Jochum, PhD; Bahram Salmanian, MD; Jennifer R. McKinney, MD, MPH; Kjersti M. Aagaard, MD, PhD

FIGURE 1
Study population



^aInadequate prenatal care as defined by the Kotelchuck Adequacy of Prenatal Care Index; ^bMissing data included hemoglobin and gestational age at delivery.

PO, orally.

Detlefs. The impact of response to iron therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022.

TABLE 1
Characteristics of prenatal care among the study groups

Characteristic	Patients with anemia ^a			Reference group without anemia (n=13,274)
	Refractory to treatment (n=1319)	Successful treatment (n=2695)	Untreated (n=3402)	
Component				
Hemoglobin level	10.2 (9.5–10.6)	12.0 (11.5–13.2)	10.3 (9.7–10.7)	12.3 (11.7–13.0)
Planned pregnancy	459 (36.2)	1379 (52.5)	987 (31.3)	5581 (46.1)
Prenatal vitamin	1242 (94.2)	2598 (96.4)	2887 (91.6)	11,649 (93.3)

Data are presented median (interquartile range) or number (percentage). Chi-square analysis was used to compare categorical variables. Continuous variables were assessed using the Kruskal-Wallis test.

^aAnemia was defined as receiving iron therapy or having a hemoglobin level below the American College of Obstetricians and Gynecologists cutoff by gestational age on admission to the labor and delivery department.

Detlefs. The impact of response to iron therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022.

TABLE 4
Composite and individual maternal outcomes by subgroup

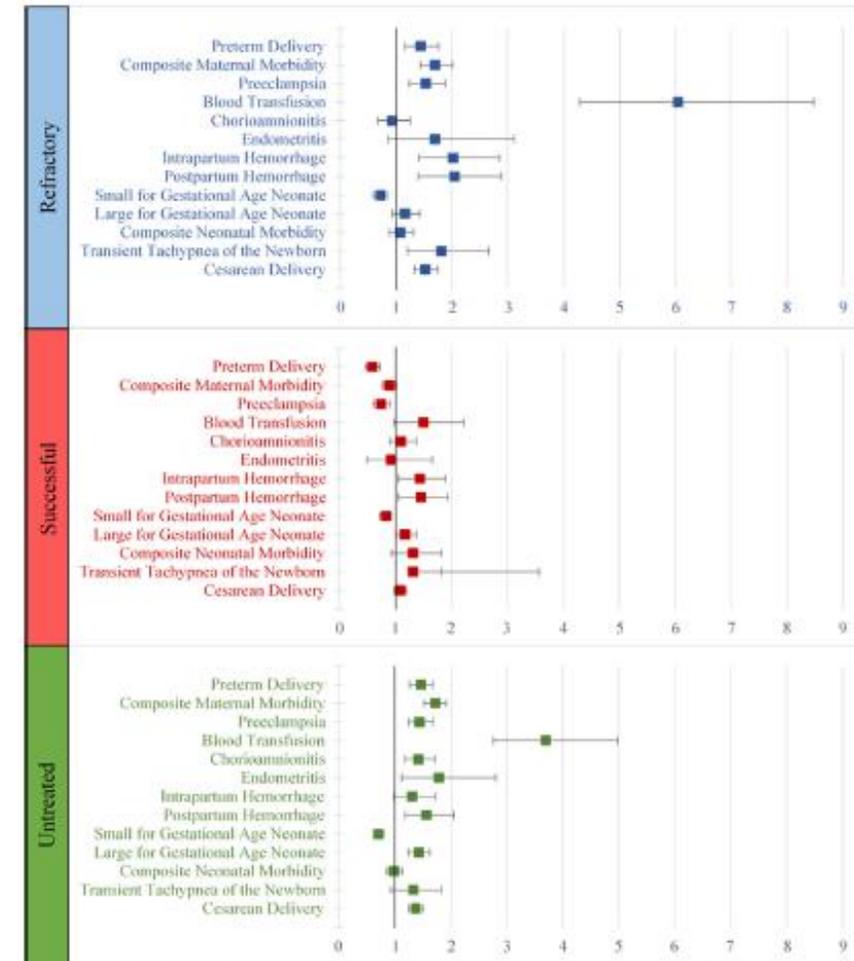
Outcome	Patients with anemia ^a			Nonanemic (n=13,274) n (%)	Pvalue ^b
	Refractory to treatment (n=1319) n (%)	Successful treatment (n=2695) n (%)	Untreated (n=3402) n (%)		
Cesarean delivery	473 (35.9)	874 (32.4)	1182 (34.8)	3858 (29.1)	<.0001 ^b
Noncephalic (1)	27 (2.1)	71 (2.6)	89 (2.6)	405 (3.1)	—
RCD (13)	193 (14.6)	318 (11.8)	473 (13.9)	1368 (10.3)	
Because of NRFHT (9)	69 (5.2)	203 (7.5)	167 (4.9)	647 (4.9)	
Because of preeclampsia (11)	15 (1.1)	10 (0.4)	37 (1.1)	83 (0.6)	
Failed IOL (7)	45 (3.4)	68 (2.3)	111 (3.3)	306 (2.3)	
Abruption	4 (0.3)	15 (0.6)	28 (0.8)	77 (0.6)	.1722
Preterm birth	145 (11.0)	136 (5.1)	410 (12.1)	1106 (8.3)	<.0001 ^b
<32.0 wk	19 (1.4)	12 (0.4)	65 (1.9)	157 (1.2)	
32.0–36.9 wk	125 (9.5)	124 (4.6)	343 (10.1)	939 (7.1)	
Composite maternal morbidity	377 (29.6)	517 (19.8)	935 (30.0)	2709 (21.7)	<.0001 ^b
Preeclampsia	136 (11.5)	147 (5.9)	385 (12.4)	1014 (8.3)	<.0001 ^b
GHTN	137 (10.4)	214 (7.9)	292 (8.6)	1098 (8.3)	.0580
Sepsis	0 (0)	0 (0)	2 (0.1)	3 (0.0)	.4610
Chorioamnionitis	67 (5.1)	159 (5.9)	222 (6.6)	666 (5.1)	.0031 ^b
Endometritis	16 (1.2)	19 (0.7)	40 (1.2)	85 (0.6)	.0034 ^b
Hysterectomy	6 (0.5)	5 (0.2)	10 (0.3)	14 (0.1)	.0047 ^b
ICU care	9 (0.7)	4 (0.2)	15 (0.6)	23 (0.2)	.0002 ^b
Blood transfusion	72 (5.5)	41 (1.5)	118 (3.5)	130 (1.0)	<.0001 ^b
Pulmonary edema	4 (0.3)	4 (0.2)	11 (0.3)	35 (0.3)	.5925
Maternal death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Postpartum readmission	14 (1.1)	22 (0.8)	32 (0.9)	101 (0.8)	.3458
Intrapartum hemorrhage	51 (3.9)	74 (2.8)	89 (2.6)	262 (2.0)	<.0001 ^b
PPH	47 (3.6)	69 (2.6)	101 (3.0)	242 (1.8)	<.0001 ^b

ICU, intensive care unit; IOL, induction of labor; GHTN, gestational hypertension; PPH, postpartum hemorrhage; NRFHT, non-reassuring fetal heart tones; RCD, repeat cesarean delivery.

^a Chi-square analysis was used to compare all groups for significance; ^b Indicates significant difference.

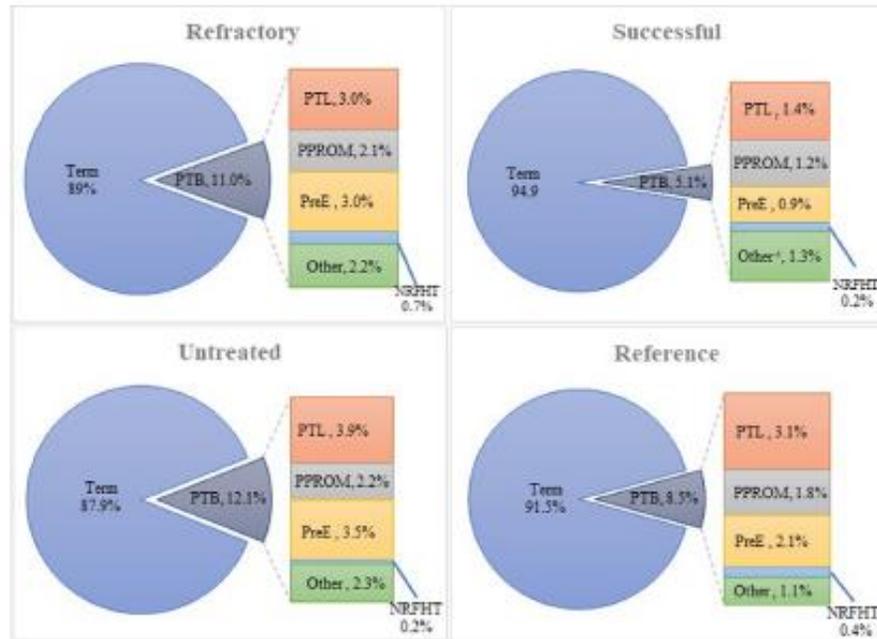
Deligiannis. The impact of response to iron therapy in pregnancy. Am J Obstet Gynecol MFM 2022.

FIGURE 2
aORs and cORs of adverse maternal and neonatal outcomes of the study group compared with the reference population



There was a significant reduction in the odds of preterm birth (aOR, 0.59; 95% CI, 0.47–0.72) and preeclampsia (aOR, 0.75; 95% CI, 0.61–0.91) among successfully treated patients.

FIGURE 3
Incidence of PTB stratified by cause in anemia



There was a significant reduction in the odds of PTB for successfully treated patients. This can be attributed to a significant reduction in the odds of PTL, PPROM, and PreE. Other causes included placenta previa, placental abruption, oligohydramnios, growth restriction, fetal demise, and unknown.

NRFHT, nonreassuring fetal heart tones; PPROM, preterm premature rupture of membranes; PreE, preeclampsia; PTB, preterm birth; PTL, preterm labor. Detlefs. The impact of response to iron therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

The underlying true causes of this association are poorly understood, but we speculate that it could be attributable to associated placental hypoxia and/or increased oxidative stress that is hypothesized to lead to hypertensive disorders and PTL and PPROM.¹⁹ We

noted that our patients with anemia had higher odds of PTB as a group, but this effect differed in each subgroup. Our patients with anemia who were successfully treated had a considerably reduced odds of PTB, which seemed to be related to a reduction in PTL, PPROM, and PE. Our refractory and untreated women had an increased odds of PTB, which may potentially be related to persistent increased oxidative stress and placental hypoxia. However, this study did not test that hypothesis.

iron therapy on outcomes. We noted that there was a 25% reduction in the adjusted odds of PE with successful iron therapy compared with the reference group. This benefit was not seen among refractory patients. Our findings suggested that the association between anemia and PE may be reversed among women with adequate treatment of iron

deficiency anemia. It is possible that this association is related to the resolution of anemia with subsequent improved oxygen-carrying capacity of maternal blood and, therefore, reduced oxidative stress at the placental-maternal interface.^{23,24}

TABLE 6
Composite and individual neonatal outcomes for patients with anemia based on subgroup

Variable	Patients with anemia				Pvalue ^a
	Refractory to treatment (n=1319) N z(%) or median (IQR)	Successful treatment (n=2695) n (%) or median (IQR)	Untreated (n=3402) n (%) or median (IQR)	Nonanemic (n=13,274) n (%) or median (IQR)	
Gestational age at delivery (wk)	39.0 (39.0–40.4)	39.3 (38.6–40.0)	39.0 (37.7–39.9)	39.1 (38.3–40.0)	<.0001 ^b
Birthweight (g)	3269 (2945–3569)	3340 (3035–3655)	3315 (2975–3646)	3302 (2990–3625)	<.0001 ^b
TTN	37 (2.8)	55 (2.1)	87 (2.6)	200 (1.5)	<.0001 ^b
ROP	4 (0.3)	1 (0.0)	19 (0.6)	48 (0.4)	.0074 ^b
SGA	231 (17.5)	502 (18.6)	655 (19.3)	2914 (22.0)	<.0001 ^b
LGA	154 (11.7)	309 (11.5)	502 (14.8)	1391 (10.5)	<.0001 ^b
Composite neonatal morbidity	158 (12.3)	261 (10.0)	387 (11.7)	1,378 (10.7)	.0537
5-min Apgar score of ≤3	2 (0.2)	0 (0)	10 (0.3)	19 (0.2)	.0316 ^b
RDS	53 (4.0)	65 (2.4)	154 (4.5)	383 (2.9)	<.0001 ^b
Vent or CPAP	2 (0.20)	3 (0.11)	10 (0.30)	32 (0.20)	.4328
Seizures	4 (0.3)	2 (0.1)	0 (0)	18 (0.1)	.0327 ^b
Suspected or proven sepsis	101 (7.7)	196 (7.3)	223 (6.6)	962 (7.3)	.4479
Stillbirth	2 (0.2)	1 (0.0)	5 (0.2)	11 (0.1)	.4510
Neonatal death	3 (0.2)	5 (0.2)	10 (0.3)	27 (0.2)	.7601

CPAP, continuous positive airway pressure; IQR, interquartile range; LGA, large for gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; ROP, retinopathy of prematurity; SGA, small for gestational age; TTN, transient tachypnea of newborn; Vent, mechanical ventilator.

^a Chi-square analysis was used to compare all groups for significance. Continuous variables were assessed using the Kruskal-Wallis test; ^b indicates significant difference.

DeGisi. The impact of response to iron therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* MFM 2022.

Multiple studies have noted an association between both occurrence and severity of maternal anemia in association with risk of delivery of an SGA neonate.^{21,25,26} This may be because of the effect of considerably lower hemoglobin on placental perfusion with oxygenated blood, leading to decreased fetal growth.²⁵ A recent study found that although the odds of SGA considerably increased among gravidae with anemia compared with the reference population, the odds considerably decreased for women who were pregnant and only manifested mild anemia (hemoglobin level between 9 and 10.9 g/dL).² The adjusted odds of delivering an SGA neonate were considerably reduced among our untreated and refractory populations, both of which had a median hemoglobin in this range. Interestingly, the odds of SGA also decreased among our gravidae with successfully treated anemia, which may indicate these patients, like our other groups with anemia, had a mild anemia in the third trimester of pregnancy. Our results and previous studies suggested that fetal growth and placental nutrient exchange may be contributory factors in mild maternal iron depletion and anemia.²⁷

IL FERRO NEGLI ALIMENTI PER 100 g

FERRO EMICO

CARNE DI MAIALE	2 - 6 mg
DI MANZO	3 - 6 mg
DI VITELLO	2 - 4 mg
DI CONIGLIO	2 - 3 mg
PESCE	1 - 3 mg

FERRO NON EMICO

FEGATO	5 - 15 mg
LATTE	0,5 mg
FORMAGGIO	0,5 - 2 mg
UOVA	2,5 mg
PANE/PASTA	1 - 2 mg
RISO	< 0,5 mg
FARINA DI SOIA	10 - 12 mg
VERDURA (SPINACI)	5 mg
VINO	2 - 12 mg

L'assorbimento del Ferro è favorito da:

- Ac. ascorbico (Vit. C)

L'assorbimento del Ferro è ostacolato da:

- Fitati
- Tannini

FERRO EMICO: Facilmente biodisponibile assorbibile sino al 35% specialmente se assunto contemporaneamente a vitamina C (riduce il Fe^{3+} a Fe^{2+} aumentandone l'assorbimento)

FERRO NON EMICO: L'assorbimento oscilla tra il 2% e il 10%!

PREVENZIONE DELL'ANEMIA IN GRAVIDANZA

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

OpenAccess

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment Iron requirements in pregnancy

The requirements for absorbed iron increase from 0.8 mg/day in the first trimester to 7.5 mg/day in the third trimester. The average requirement in the entire gestation period is ~4.4 mg/day [9, 24].

The average total iron requirements in normal pregnancy have been estimated to be ~1,240 mg [9, 24]. Postpartum, the mother's erythrocyte mass declines to pre-pregnancy levels, and the haemoglobin iron is recycled to body iron reserves. The net iron loss, associated with pregnancy per se, is therefore lower, approximately 630 mg [9, 24].

Al fine di prevenire l'anemia materna, le sepsi puerperali, la nascita di neonati di basso peso e i parti pretermine l'OMS raccomanda la supplementazione con ferro per os (30-60 mg/die) e con acido folico (400µg) durante la gravidanza.

Alle donne con deficit delle riserve fino a 120 240 mg/die di ferro [ferro elementare]

Da tali presupposti derivano le indicazioni di Center for Disease Control and Prevention (CDC), American Dietetic Association, American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) e OMS, di somministrare 30-60 mg di ferro elementare/ die per le donne in gravidanza e di 15 mg/die per le donne in allattamento

**IN GRAVIDANZA, UNA ALIMENTAZIONE, PER QUANTO
EQUILIBRATA E CORRETTA SPESSO NON COPRE TALE
FABBISOGNO**

TRATTAMENTO DELL'ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

I Trimestre:

Lieve a moderato IDA (Hb 9 -10.5g / dL) ferro per via orale
NO FERRO INIETTIVO

II Trimestre:

IDA lieve o moderata: si inizia con ferro orale. Se i valori di Hb incrementano $<0,5$ g/dL o <1 g/dL in due settimane, si consiglia terapia di ferro I.V. dopo la 14[°] Settimana

IDAGrave (Hb < 9g/dL) : Terapia ferro I.V. fino a valori di Hb >10 g/dL

III Trimestre:

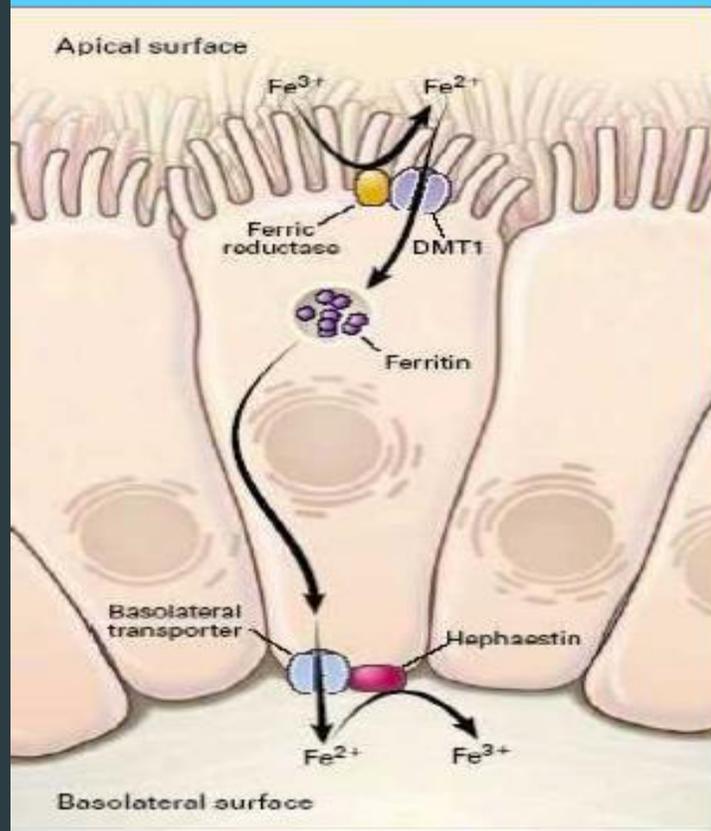
Ferro I.V. Come prima opzione

I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al 2^o o al 3^o trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale

TERAPIA DELLA CARENZA MARZIALE E DELL'ANEMIA SIDEROPENICA

- ▶ Da un punto di vista pratico, in caso di anemia e mancata risposta a una supplementazione di ferro di almeno 30 giorni, il **dosaggio della ferritina** è il test più sensibile e specifico per valutare l'entità delle riserve di ferro e stabilirne la natura sideropenica (con un valore soglia di 10 ng/ml, la sensibilità è del 90%)
- ▶ La supplementazione del ferro per os è il trattamento di prima scelta per curare l'anemia e ristabilire le riserve marziali (RCOG 2015). È economico, sicuro ed efficace. La dose giornaliera raccomandata varia da 60 mg/die a 120 mg/die di solfato ferroso, in relazione alla gravità dell'anemia (Raccomandazione Oms), somministrata lontano dai pasti poiché i sali di ferro vengono assorbiti di meno
- ▶ PER VIA ORALE: IL FERRO ASSORBITO RARAMENTE SUPERA IL 10% DEL FERRO SOMMINISTRATO. PER 100 MG AL DI', ASSORBENDO 10 MG, CI VUOLE UN MESE PER ASSORBIRE 300 MG
- ▶ VIA E.V. GARANTISCE LA SICUREZZA DELLE ENTRATE E CORREGGE IL DEFICIT MOLTO PIU' RAPIDAMENTE. MA IL FERRO E.V. PUO' CAUSARE REAZIONI LOCALI E GENERALI.
- ▶ È RACCOMANDATO PROSEGUIRE LA SUPPLEMENTAZIONE CON FERRO ALLE DOSI TERAPEUTICHE PER ALMENO 3 MESI DALLA NORMALIZZAZIONE DEI VALORI DI HB AL FINE DI RIPRISTINARE LE SCORTE DI FERRO.

Assorbimento intestinale del ferro convenzionale



- L'assorbimento del ferro ionico avviene a livello duodenale ed è mediato da carriers specifici.
- Il ferro ionico entra nelle cellule intestinali per mezzo del DMT1 (Divalent Metal Transporter 1).
- Il Citocromo b, duodenale, riduce il ferro del lume intestinale a stato ferroso.
- Il ferro assorbito viene depositato nella ferritina e poi trasportato attraverso la membrana basolaterale nel plasma.
- Il passaggio al torrente ematico è mediato dalla **FERROPORTINA** nella membrana basolaterale, regolata dalla epcidina.

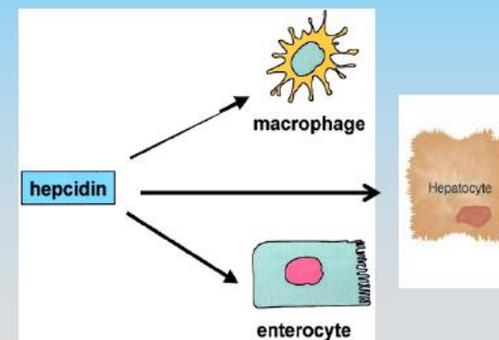
EPCIDINA

E' una proteina prodotta dal fegato in risposta a stimoli infiammatori e modula l'assorbimento intestinale del ferro, il "riciclo" dai macrofagi e il passaggio nel sangue dagli epatociti

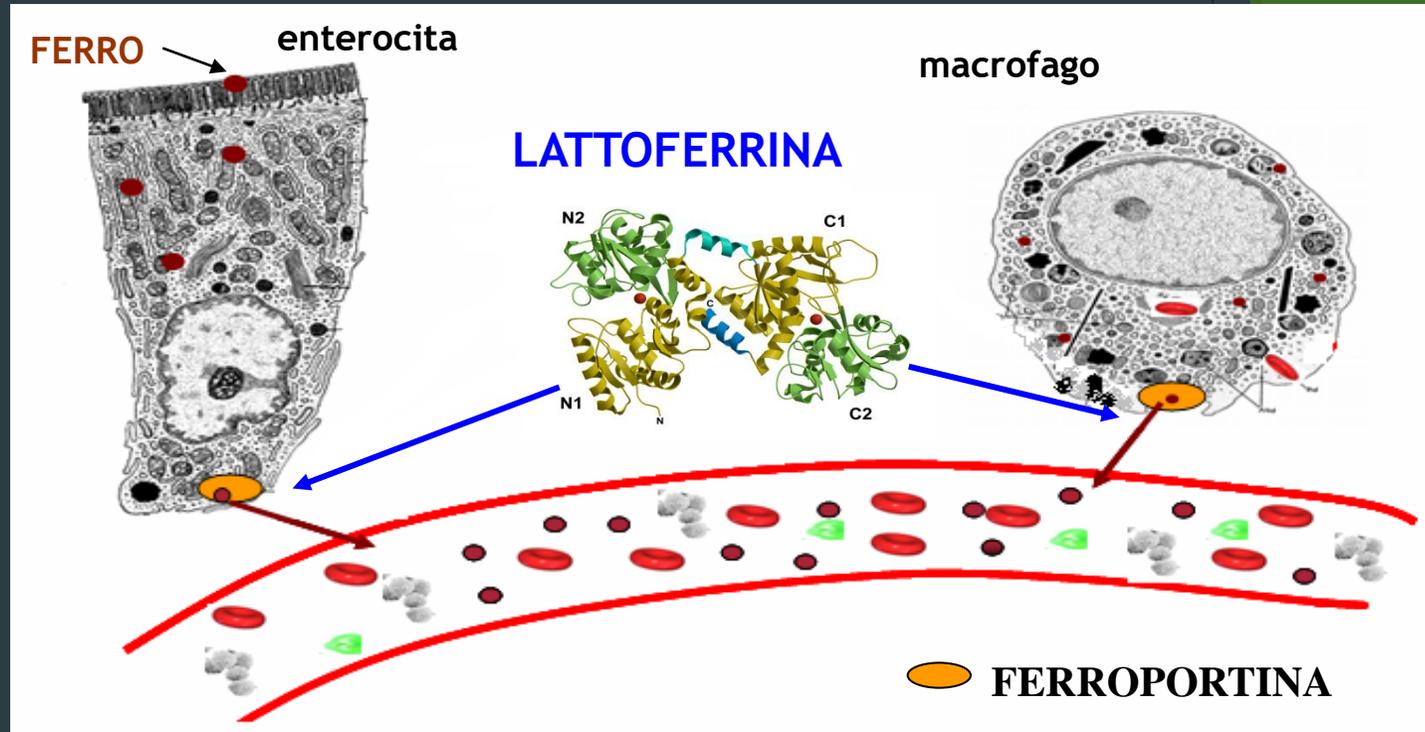
L'epcidina svolge la sua azione legandosi ad un'altra proteina chiamata **FERROPORTINA** che regola l'uscita di ferro dalla cellula della mucosa intestinale e dalle cellule "di deposito" al sangue.

Quando l'epcidina è presente, si lega alla ferroportina, ne limita la funzione e blocca quindi l'uscita di ferro nel sangue.

Quando l'epcidina è assente accade l'inverso.



AZIONE DELLA LATTOFERRINA: RIPRISTINO DEI VALORI FISIOLÓGICI DEL FERRO SERICO



La lattoferrina, assorbita negli enterociti, raggiunge il nucleo dove modula l'espressione genica di importanti fattori per la regolazione sistemica della **epcidina**, e della **ferroportina**. L'**epcidina** è un peptide di origine epatica che, essenzialmente, agisce bloccando l'assorbimento del ferro nell'intestino ed impedendone il rilascio dai macrofagi. La **ferroportina** rappresenta il più importante esportatore di ferro verso l'esterno delle cellule.

TERAPIA CON FERRO PER OS

CONTENUTO DI FERRO IN DIVERSI SALI DI FERRO		
Sale di ferro	Quantità	Contenuto di ferro ferroso (Fe^{++})
Ferroso fumarato	200 mg	65 mg
Ferroso gluconato	300 mg	35 mg
Ferroso succinato	100 mg	35 mg
Ferroso solfato	300 mg	60 mg
Ferroso solfato anidro	200 mg	65 mg

I Sali di ferro dovrebbero essere somministrati per bocca. Lo ione Fe^{++} viene assorbito a livello duodenale; deve essere assunto lontano dai pasti, e la contemporanea assunzione di acido ascorbico ne migliora l'assorbimento.

N.B. FERROSO GLICINA SOLFATO, FERRO LIPOSOMALE, FERROSO SOLFATO + MUCOPROTEASI ED EUDARTGIT

OMS: 60-120 mg al giorno di ferro elementare

Effetti collaterali dell'assunzione di ferro per via orale:

- Dispepsia, pirosi gastrica
- Nausea, vomito
- Diarrea o stipsi

Effetti collaterali dell'assunzione di ferro per via e.v.:

- Tachicardia, vertigini, cefalea
- Artralgie, mialgie
- Ipotensione acuta, reazione anafilattica

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

25 ottobre 2013

**Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da
ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via
endovenosa**

Medicinali contenenti ferro per via endovenosa: FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20mg/ml; FERRO SACCARATO FME Saccarato ferrico 20mg/ml; FERLIXIT- Sodio ferrigluconato (= complesso gluconato ferrico sodico) 62,5mg/5ml

- **I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al 2° o al 3° trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale.**

Problemi riguardanti la sicurezza

È stata avviata una rivalutazione a livello europeo a causa delle preoccupazioni riguardanti la sicurezza in relazione al rischio di gravi reazioni da ipersensibilità, anche nell'uso durante la gravidanza. Tutti i medicinali contenenti ferro per via IV possono causare reazioni gravi da ipersensibilità, **tali reazioni si possono verificare anche dopo che una precedente somministrazione è stata tollerata (compresa una dose di prova negativa). Sono stati osservati esiti fatali.**

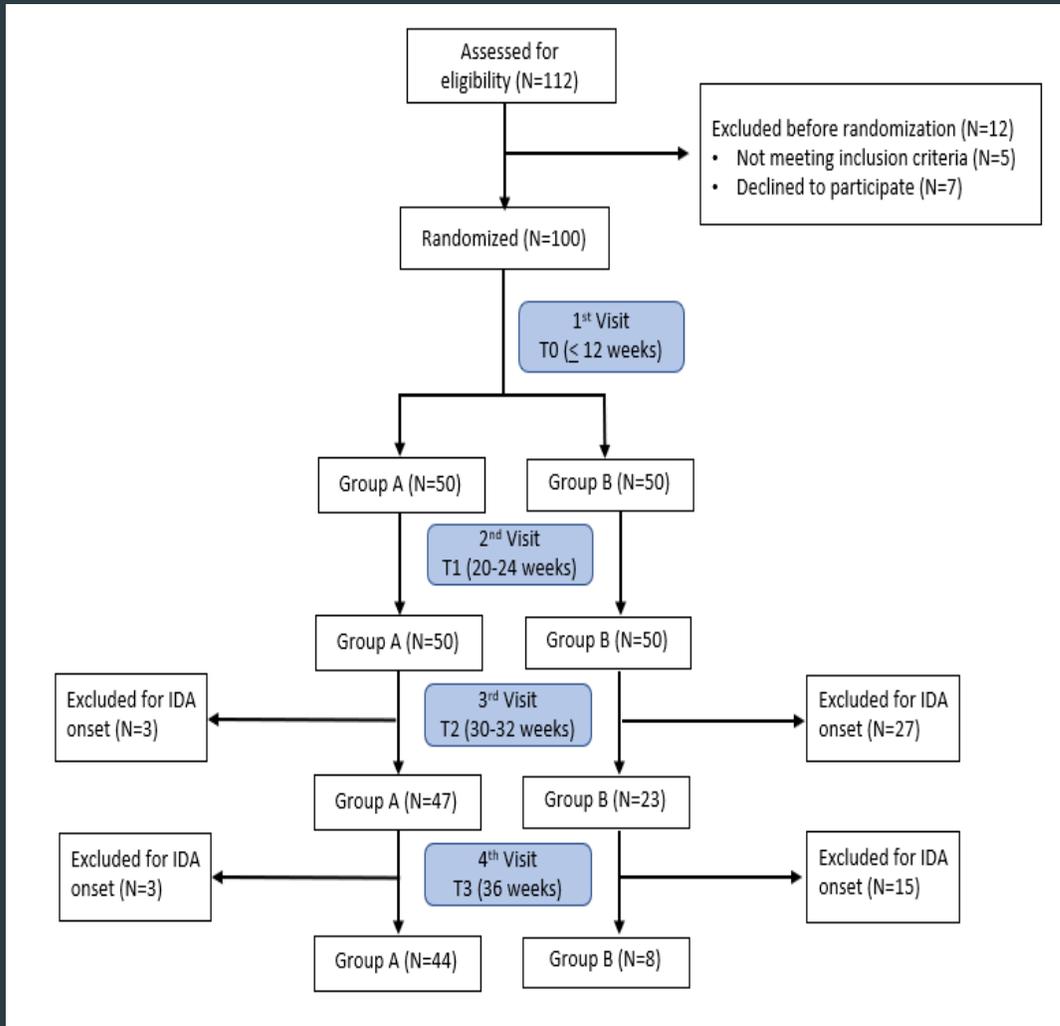
CONCLUSIONI

- ▶ L'ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA VA SCREENATA, PREVENUTA E TRATTATA PERCHE' QUESTO TUTELA LA SALUTE MATERNA E FETALE
- ▶ FONDAMENTALE E' CURARE LA DIETA, DARE ADEGUATE INDICAZIONI ALIMENTARI ALLE NOSTRE GRAVIDE E SOLLECITARE A SEGUIRLA
- ▶ SUPPLEMENTARE E TRATTARE GLI STATI DI CARENZA MARZIALE IN MODO ADEGUATO USANDO I PRESIDI FARMACOLOGICI NECESSARI A BASE DI FERRO E GLI INTEGRATORI CHE CI POSSONO AIUTARE QUALI ACIDO FOLICO VITAMINE B VITAMINA C E LATTOFERRINA

...LAVORO IN PUBBLICAZIONE

- ▶ Effect of Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper, zinc, and selenium, for prevention of iron deficiency anemia during pregnancy
- ▶ Authors: Claudia Guaraldi, Demetrio Costantino, Annalisa Curcio, Fabiana Nano, Adriana Romano, Michele Pironti
- ▶ **Abstract:** During pregnancy iron requirement increases to meet the needs of mother and fetus development and growth. Often iron stores of pregnant women are not sufficient, inducing a major risk of occurrence of iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA), that have been associated with major risk of adverse pregnancy outcomes. The aim of this study was to verify the effect of the administration of 1 tablet a day of Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine on the hematological status of pregnant women, with reference to the prevention of IDA in pregnancy. Pregnant non-anemic women (N=100) were enrolled and randomized to treatment with Ferric Sodium EDTA combination (Group A, N=50) or with folic acid (Group B, N=50). Blood parameters of hemoglobin (Hb), total number of red blood cells (RBCs), ferritin, transferrin were evaluated at T0: before starting therapy (<12th week), T1 at 20-24 weeks, T2 at 30-32 weeks, and T3 at 36 weeks. Degree of tolerability in treatment group, and adverse events eventually reported were added as evaluation of safety. Results showed that Group A maintained almost unchanged blood parameters evaluated and the therapy was effective to prevent IDA onset. Group B results showed a worsening statistically significant ($P < 0.001$) of all parameters evaluated. In Group A most women reported that treatment was safe and well tolerated. In conclusion, this study confirmed the efficacy and safety of supplementation with Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate, and selenomethionine for preventing anemia in pregnant women.

DISEGNO DELLO STUDIO



RISULTATI

Table 1. Blood parameters of Group A (treated with Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine) and Group B (treated only with folic acid).

Blood parameters, mean (\pm SD)	Group A (N=50)					Group B (N=50)				
	T0	T1	T2	T3	P value (T0vsT3)	T0	T1	T2	T3	P value (T0vsT3)
RBC (millions/ μ L)	4.16 (0.19)	3.96 (0.17)	3.89 (0.31)	3.95 (0.21)	< 0.001	4.25 (0.28)	3.93 (0.12)	3.76 (0.12)	3.58 (0.42)	< 0.001
Hb (g/dL)	12.15 (0.74)	12.10 (0.73)	12.09 (0.73)	12.04 (0.69)	0.305	12.42 (0.89)	11.55 (0.49)	10.92 (0.28)	10.83 (0.25)	< 0.001
Ferritin (μ g/L)	14.26 (3.28)	13.86 (2.87)	13.66 (3.43)	16.55 (5.27)	0.013	14.44 (3.39)	10.95 (1.59)	8.29 (1.61)	7.87 (1.57)	< 0.001
Transferrin (mg/dL)	293 (23.13)	307.12 (33.10)	307.8 (34.05)	297.79 (23.40)	0.140	287.74 (26.51)	371 (29.64)	390.9 (24.23)	398.48 (18.98)	< 0.001

RISULTATI

Table 2. Percentage of anemic pregnant women in Group A (treated with Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine) and in Group B (treated only with folic acid).

	Group A (N=50)					Group B (N=50)				
	T0	T1	T2	T3	Total	T0	T1	T2	T3	Total
Anemic patients/total in the group % (N)	/	0	6 (N=3)	6 (N=3)	12 (N=6)	/	0	54 (N=27)	30 (N=15)	84 (N=42)

Table 3. Tolerability degree of treatment reported by pregnant women in Group A (treated with Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine), evaluated by assigning a score of 0=suspension, 1=poor, 2=fair, 3=good, 4=excellent, at visit T3

	Group A (N=50)				
Tolerability degree	0	1	2	3	4
% (N)	0	0	14 (N=7)	48 (N=24)	38 (N=19)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE.....

